

29.9.2004

日本国特許庁

JAPAN PATENT OFFICE

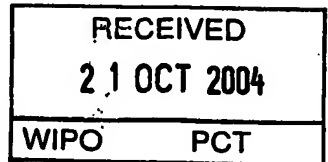
別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日 2003年 8月 4日
Date of Application:

出願番号 特願2003-286229
Application Number:
[ST. 10/C]: [JP2003-286229]

出願人 エーザイ株式会社
Applicant(s):

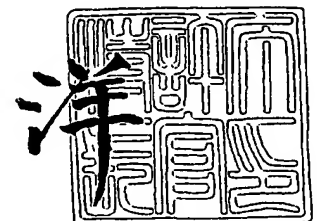


PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2004年 9月21日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

小川



【書類名】 特許願
【整理番号】 03EPSD0702
【提出日】 平成15年 8月 4日
【あて先】 特許庁長官殿
【国際特許分類】 A61K 9/14
A61K 31/44

【発明者】
【住所又は居所】 岐阜県岐阜市加納長刀掘 4-11-3
【氏名】 鶴飼 宏治

【発明者】
【住所又は居所】 愛知県稲沢市生出本町 33番地
【氏名】 浅井 泰行

【発明者】
【住所又は居所】 愛知県葉栗郡木曾川町黒田字山 113-13
【氏名】 加藤 義輝

【発明者】
【住所又は居所】 愛知県犬山市大字葉黒字成海郷 12-20
【氏名】 大脇 孝行

【特許出願人】
【識別番号】 000000217
【氏名又は名称】 エーザイ株式会社
【代表者】 内藤 晴夫

【手数料の表示】
【予納台帳番号】 004983
【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】
【物件名】 明細書 1
【物件名】 要約書 1
【物件名】 図面 1
【物件名】 特許請求の範囲 1

【書類名】 特許請求の範囲**【請求項 1】**

(1) クロスポビドンを含んだ層、及びそのクロスポビドンを含んだ層に隣接して (2) 水酸化ナトリウム及びベンズイミダゾール系化合物またはその薬理学上許容される塩を含んだ層を有していることを特徴とする医薬組成物。

【請求項 2】

(1) クロスポビドンを含んだ層、及びそのクロスポビドンを含んだ層に隣接して (2) 水酸化ナトリウムを含んだ層を、更にその水酸化ナトリウムを含んだ層に隣接して (3) ベンズイミダゾール系化合物またはその薬理学上許容される塩を含んだ層を有していることを特徴とする医薬組成物。

【請求項 3】

前記クロスポビドンを含んだ層を核物質上に層積したことを特徴とする請求項 1 又は請求項 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 4】

更に、腸溶性コート層を形成したことを特徴とする請求項 1 乃至請求項 3 のいずれか 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 5】

前記腸溶性コート層とベンズイミダゾール系化合物またはその薬理学上許容される塩を含んだ層との間に、アンダーコート層を形成したことを特徴とする請求項 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 6】

前記ベンズイミダゾール系化合物がラベプラゾール、オメプラゾール、パントプラゾールまたはランソプラゾールのいずれかであることを特徴とする請求項 1 乃至請求項 5 のいずれか 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 7】

前記ベンズイミダゾール系化合物が、ラベプラゾールナトリウムであることを特徴とする請求項 1 乃至 5 のいずれか 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

ベンズイミダゾール系化合物に対する水酸化ナトリウムの配合比率が、ベンズイミダゾール系化合物 1 重量部に対して 0.1～5 重量部である請求項 1 乃至請求項 7 のいずれか 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

前記医薬組成物が、顆粒剤であることを特徴とする請求項 1 乃至請求項 8 のいずれか 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 10】

核物質の上に (1) クロスポビドンを含んだ層を形成し、そのクロスポビドンを含んだ層の上に (2) 水酸化ナトリウム、ベンズイミダゾール系化合物又はその薬理学上許容される塩を含む層を形成することを特徴とする医薬組成物の製造方法。

【請求項 11】

核物質の上に (1) クロスポビドンを含んだ層を形成し、そのクロスポビドンを含んだ層の上に (2) 水酸化ナトリウムを含む層を形成し、更に (3) ベンズイミダゾール系化合物又はその薬理学上許容される塩を含む層を形成することを特徴とする医薬組成物の製造方法。

【請求項 12】

更に、腸溶性コート層を形成することを特徴とする請求項 10 又は請求項 11 に記載の医薬組成物の製造方法。

【請求項 13】

前記腸溶性コート層と、ベンズイミダゾール系化合物を含む層との間にアンダーコート層を形成することを特徴とする請求項 12 に記載の医薬組成物の製造方法。

【請求項 14】

前記ベンズイミダゾール系化合物がラベプラゾール、オメプラゾール、パントプラゾールまたはランソプラゾールのいずれかであることを特徴とする請求項 10 乃至請求項 13 のいずれか 1 に記載の医薬組成物の製造方法。

【請求項 15】

前記ベンズイミダゾール系化合物がラベプラゾールナトリウムであることを特徴とする請求項 10 乃至請求項 13 に記載の医薬組成物の製造方法。

【請求項 16】

請求項 1 乃至請求項 9 のいずれか 1 に記載の医薬組成物に増粘剤を添加したことを特徴とする医薬組成物。

【請求項 17】

更に、香料及び／又は甘味剤を添加したことを特徴とする請求項 16 に記載の医薬組成物。

【請求項 18】

更に、プラセボ顆粒を添加したことを特徴とする請求項 16 又は請求項 17 に記載の医薬組成物。

【請求項 19】

増粘剤が、メチルセルロース又はキサンタンガムのいずれか一方又は両方である請求項 16 乃至請求項 18 のいずれか 1 に記載の医薬組成物。

【書類名】明細書

【発明の名称】用時分散型製剤

【技術分野】

【0001】

本発明は胃潰瘍治療薬として有用なベンズイミダゾール系化合物、クロスポビドン及び水酸化ナトリウムを含んだ医薬組成物及びその製造方法並びに同医薬組成物を含んだ顆粒剤、用時分散型製剤に関する。

【背景技術】

【0002】

ベンズイミダゾール系のプロトンポンプインヒビターは、胃粘膜の壁細胞における胃酸分泌機構の最終段階に位置するプロトンポンプの活性を阻害する性質を有しており、胃潰瘍、逆流性食道炎、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍等の治療薬として広く使用されている。ベンズイミダゾール系化合物は一般に酸性条件下で不安定であるため、さまざまな安定化方法が提案されている（特許文献1、2参照）。

【0003】

【特許文献1】国際公開公報WO99/53918

【特許文献2】国際公開公報WO01/28559

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

ベンズイミダゾール系のプロトンポンプインヒビターは、胃内のpHで分解するために、これらの製剤は腸溶製剤化されており、錠剤、カプセル製剤が主に発売されている。しかし、乳幼児、小児は、しばしば逆流性食道炎を発症することがあるが、特に、乳幼児の場合には前記の錠剤やカプセル製剤の形態ではそのまま投与することができないため、乳幼児用、小児用として、顆粒剤や、用時分散型製剤等のような服用し易い形態の製剤が要望されていた。前記の錠剤、カプセル製剤と、顆粒剤や用時分散型製剤とでは、製造工程が大きく異なるため、特許文献1、2に開示されているような従来の製剤化工程にて使用されているベンズイミダゾール系化合物の安定化のための手法を、顆粒剤や用時分散型製剤にそのまま適用することはできなかった。

【課題を解決するための手段】

【0005】

そこで、本発明の発明者らはかかる課題を解決するべく、鋭意検討し、本発明を完成させた。本発明の目的は、ベンズイミダゾール系化合物を含有する医薬組成物及び同医薬組成物を含んだ顆粒剤又は用時分散型製剤を提供することにある。

【0006】

すなわち本発明は、1クロスポビドンを含んだ層、及びそのクロスポビドンを含んだ層に隣接して(2)水酸化ナトリウム及びベンズイミダゾール系化合物またはその薬理学上許容される塩を含んだ層を有する医薬組成物、[2](1)クロスポビドンを含んだ層、及びそのクロスポビドンを含んだ層に隣接して(2)水酸化ナトリウムを含んだ層を、更にその水酸化ナトリウムを含んだ層に隣接して(3)ベンズイミダゾール系化合物またはその薬理学上許容される塩を含んだ層を有している医薬化合物、[3]前記クロスポビドンを含んだ層を核物質上に層積したことを特徴とする前記第1又は第2の医薬組成物、[4]更に、腸溶性コート層を形成した前記第1乃至第3のいずれかの医薬組成物、[5]腸溶性コート層とベンズイミダゾール系化合物またはその薬理学上許容される塩を含んだ層との間に、アンダーコート層を形成したことを特徴とする前記第4の医薬組成物、[6]前記ベンズイミダゾール系化合物がラベプラゾール、オメプラゾール、パントプラゾールまたはランソプラゾールのいずれかである前記第1乃至第5のいずれかの医薬組成物、[7]前記ベンズイミダゾール系化合物が、ラベプラゾールナトリウムである前記前記第1乃至第5のいずれかの医薬組成物、[8]ベンズイミダゾール系化合物に対する水酸化ナトリウムの配合比率が、ベンズイミダゾール系化合物1重量部に対して0.1～5重量部で

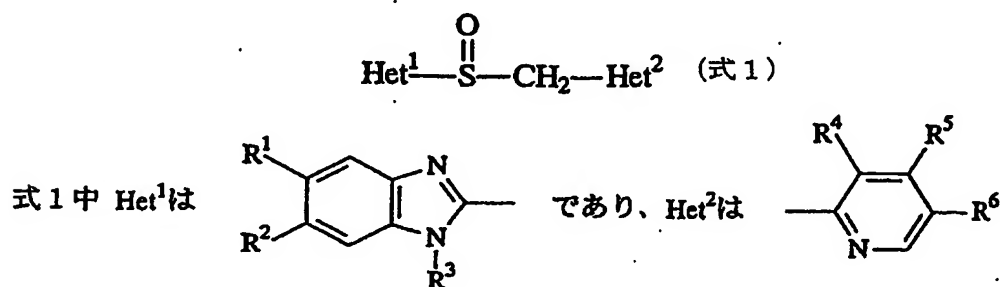
ある前記第1乃至第7のいずれかの医薬組成物、[9]前記医薬組成物が、顆粒剤である前記第1乃至第8のいずれかの医薬組成物、[10]核物質の表面に(1)クロスボビドンを含んだ層を形成し、そのクロスボビドンを含んだ層の上に(2)水酸化ナトリウム、ベンズイミダゾール系化合物又はその薬理学上許容される塩を含む層を形成する医薬組成物の製造方法、[11]核物質の上に(1)クロスボビドンを含んだ層を形成し、そのクロスボビドンを含んだ層の上に(2)水酸化ナトリウムを含む層を形成し、更に(3)ベンズイミダゾール系化合物又はその薬理学上許容される塩を含む層を形成する医薬組成物の製造方法、[12]更に、腸溶性コート層を形成することを特徴とする前記第1又は第2の医薬組成物の製造方法、[13]前記腸溶性コート層と、ベンズイミダゾール系化合物を含む層との間にアンダーコート層を形成することを特徴とする前記第3の医薬組成物の製造方法、[14]前記ベンズイミダゾール系化合物がラベプラゾール、オメプラゾール、パントプラゾールまたはランソプラゾールのいずれかである前記第1乃至第3のいずれかの医薬組成物の製造方法、[15]前記ベンズイミダゾール系化合物がラベプラゾールナトリウムである前記第1乃至第3のいずれかの医薬組成物の製造方法、[16]前記第1乃至第9のいずれかの医薬組成物に増粘剤を添加したことを特徴とする医薬組成物、[17]更に、香料及び/又は甘味剤を添加したことを特徴とする前記第10の医薬組成物、[18]更に、プラセボ顆粒を添加した前記第10又は第11の医薬組成物、及び[19]増粘剤が、メチルセルロース又はキサントガムのいずれか一方又は両方である前記第10乃至第12のいずれかの医薬組成物に関する。

【0007】

本発明におけるベンズイミダゾール系化合物は、下記の構造式(式1)で示される。

【0008】

【化1】



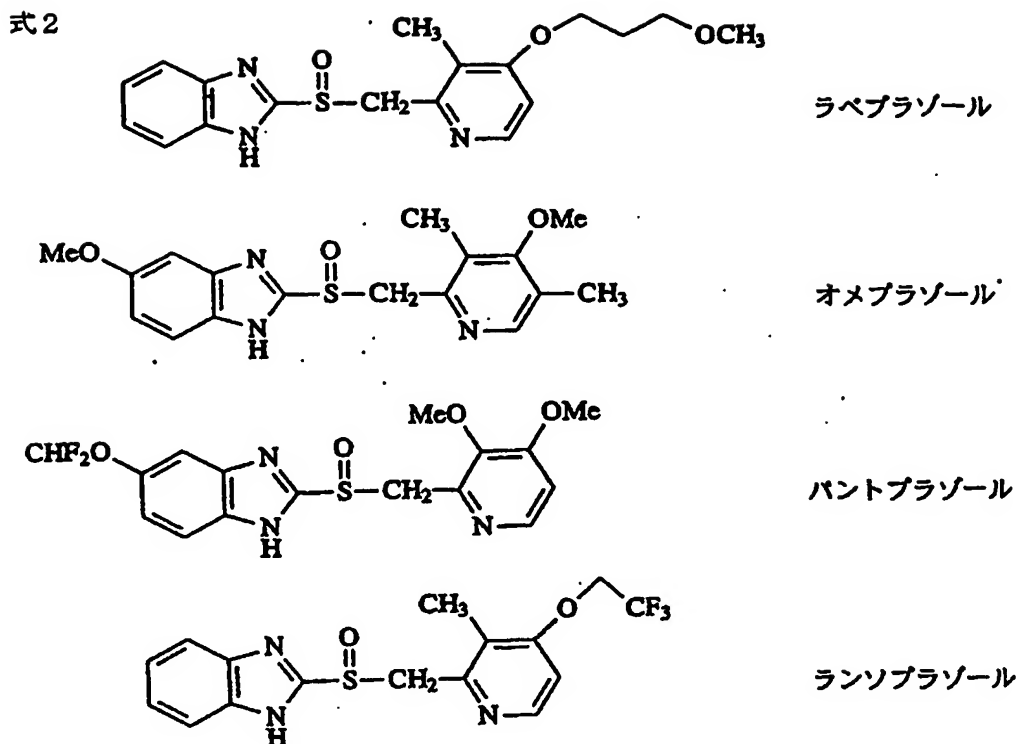
であり、R¹ および R² は同じかまたは異なっていて、水素、メトキシ及びジフルオロメトキシから選択され、R³ は水素およびナトリウムから選択され、R⁴、R⁵ および R⁶ は同じかまたは異なっていて、水素、メチル、メトキシ、メトキシプロポキシおよびトリフルオロエトキシから選択される。

本発明におけるベンズイミダゾール系化合物の好ましい例としては、ラベプラゾール、オメプラゾール、パントプラゾール、ランソプラゾールであり、それら薬理学上許容される塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩等を挙げることができる。各化合物の構造式を式2に示す。

【0009】

【化2】

式2



【0010】

本発明における核物質（シード）は、その表面に主薬成分、添加剤等を層状に吸着、塗布して顆粒状とするための芯となる物質で、その素材は特に限定されず、市販の球状顆粒を用いてもよいし、種々の添加剤を混合、造粒、整粒した球状顆粒を用いてもよい。シードの成分は、特に限定されないが、マンニトール、クロスポビドン等の主薬等とは反応性の低い物質を用いるのがよい。核物質の形状は通常は球状のものが用いられ、その平均粒子径は約80 μ m～800 μ m程度のものであればよく、好ましくは100 μ m～700 μ m、より好ましくは100 μ m～500 μ m程度がよい。核物質としては、例えばノンパレル103（フロイント社製）ノンパレル108（フロイント社製）、セルフィア（旭化成社製）を用いるのがよい。

【0011】

本発明では、クロスポビドン層、水酸化ナトリウム及び主薬成分を含んだ層を層積する際に水溶性高分子を使用することができる。水溶性高分子化合物は、特に限定されないが、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、メチルセルロース（MC）、ポリビニルアルコール（PVA）等を用いるのがよいが、望ましくはHPCである。HPCは、例えばHPC-L（日本曹達社製）を用いるのがよい。また、本発明で使用されるクロスポビドンは、例えばCL、CLM（BASF社製）、INF-10、XL-10、XL（アイエスピー・ジャパン社製）があるが、粒径のより細かなポリプラスドンINF-10（アイエスピー・ジャパン社製）または、より過氧化物含有量の少ないクロスポビドンXLを用いるのがよく、酸化の影響を受けやすい主薬には、クロスポビドンXLが良い。本発明で使用される水酸化ナトリウムは、日本薬局方品であれば特に限定されない。本発明の医薬組成物の剤形は、特に限定されず、顆粒剤、細粒剤、錠剤等が挙げら

れるが、望ましくは顆粒剤である。

【0012】

本発明の用時分散型製剤とは、服用時に水を加えて分散させることにより水中に薬剤が分散した状態となる製剤をいう。本発明の用時分散型製剤は、主薬成分を含んだアクティブ顆粒と増粘剤とを一定の比率にて混合して分包化したものであり、香料、甘味剤、プラセボ顆粒を加えてもよい。ここで、アクティブ顆粒とは、主薬成分を含んだ顆粒であり、プラセボ顆粒とは、アクティブ顆粒の増量剤であり、服用時の取り扱い性を向上させるために用いられる。プラセボ顆粒の処方は特に限定されない。プラセボ顆粒は、例えば以下のようにして製造することができる。マンニット、クロスボビドン、クエン酸および軽質無水ケイ酸を混合・解砕した後、精製水で造粒、乾燥した後、整粒する。

また、増粘剤としては、任意に選択して用いることができるが、メチルセルロース、キサンタンガム、精製ゼラチン、HPC、HPMC、PVA、マクロゴール、ポビドン又はメチルセルロースを用いることができる。甘味剤としては、任意に選択して用いることができるが、例えば、アスパルテム、ステビア、還元麦芽糖水アメ、キシリトール、グリチルリチン酸二カリウム、グリチルリチン酸二ナトリウム、サッカリン、サッカリンナトリウム、精製白糖、D-ソルビトール、乳糖、白糖又はマルチトールを用いることができる。香料としては、任意に選択して用いることができるが、例えば、ストロベリーフレーバー、オレンジエキス、バニラフレーバー、ミントフレーバー等を用いることができる。本発明の用時分散型製剤は、顆粒（アクティブ顆粒及びプラセボ顆粒）と増粘剤とを混合して調整することができる。顆粒と増粘剤の配分比は、顆粒1重量部に対して増粘剤を0.5～50重量部とするのがよく、好ましくは1～10重量部程度がよい。顆粒のうちアクティブ顆粒とプラセボ顆粒との配合比は、アクティブ顆粒1重量部に対してプラセボ顆粒を1～400重量部とするのがよく、好ましくは3～300重量部とするのがよい。一包中の用時分散型製剤の量は、通常0.1～20gであり、好ましくは、0.3～10gである。分散のために用いる水の量は、通常は1～100ml、好ましくは2～50ml程度がよい。水に分散させた際の粘度は、通常は10～1500mpa・s、好ましくは15～1000mpa・s程度がよい。

【0013】

本発明の医薬組成物は、主薬成分であるベンズイミダゾール系化合物を含有し、アクティブ顆粒を得るために用いる。本発明のアクティブ顆粒は、例えば以下のようにして製造することができる。（1）核物質にクロスボビドンをコーティングして吸着顆粒とする、

（2）続いて水酸化ナトリウム及びベンズイミダゾール化合物をコーティングして主薬吸着顆粒とする、（3）続いてエチルセルロース、HPC-L、ステアリン酸マグネシウムをコーティングしアンダーコート顆粒とする、（4）続いてヒドロキシプロピルメチルセルロース、モノグリセライド、タルク、酸化チタンをコーティングしエンテリックコート顆粒（腸溶性顆粒）としてアクティブ顆粒を得る。

【0014】

前記（1）の吸着顆粒を製造する際には、例えば、エタノールまたは水にHPC、HPMCなどの水溶性高分子を溶解させ、クロスボビドンを分散させて分散液とした後、核物質にコーティングする。コーティングする手段としては、例えばCF、流動層造粒コーティング機、ワースター型流動層造粒コーティング機を用いるのがよい。クロスボビドン層を形成させた後の吸着顆粒の粒径としては、通常は50～900 μ m、好ましくは100～800 μ m程度がよい。クロスボビドンの量は、特に限定されないが、通常はベンズイミダゾール系化合物1重量部に対して0.1～100重量部であり、好ましくは1～50重量部、更に好ましくは、3～20重量部とするのがよい。なお、前述の通りクロスボビドン顆粒を核物質とすることもできるが、その場合には、本工程は省略することができる。

【0015】

前記（2）における吸着顆粒から主薬吸着顆粒を製造する際には、水酸化ナトリウムを先にコーティングした後に主薬成分をコーティングしてもよいし、水酸化ナトリウムと主薬成分とを同時にコーティングしてもよい。例えば、エタノールまたは水に水酸化ナトリ

ウムを溶解させた溶液を前記吸着顆粒にコーティングし、その後エタノールまたは水に主薬成分（ベンズイミダゾール系化合物）を溶解させたコーティング液をコーティングする。コーティングする手段としては前述の吸着顆粒製造の際と同様に行う。水酸化ナトリウムの量はベンズイミダゾール系化合物の量に従って調節することができるが、通常は、ベンズイミダゾール系化合物1重量部に対して0.1～5重量部、好ましくは、0.15～4、更に好ましくは、0.2～3重量部とするのがよい。

【0016】

前記（3）のアンダーコートは、酸に対して不安定な主薬成分がエンテリックコートの際に使用する酸性物質である腸溶性基剤と直接接触するのを防止するためのコーティングである。アンダーコート皮膜は、水溶性皮膜、水不溶性皮膜または水分散性皮膜のいずれでもよい。アンダーコート顆粒を製造する際には、例えば、エタノールまたは水にエチルセルロース、HPC-Lを溶解し、ステアリン酸マグネシウムを加え分散させたコーティング液を前記主薬吸着顆粒にコーティングする。

【0017】

前記（4）のエンテリックコートは、胃内のpHでは溶けずに腸内のpHで溶ける腸溶性皮膜である。腸溶性皮膜の主成分である腸溶性基剤としては特に限定されないが、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート（HP-55S）、酢酸フタル酸セルロース（CAP）、メタクリル酸コポリマーtype A（オイドラギットL）又はメタクリル酸コポリマーtype C（L-55）等が挙げられる。エンテリックコート顆粒を製造する際には、例えば、エタノールまたは水にHP-55S、モノグリセライドを溶解、タルク、酸化チタンを分散させたコーティング液を前記主薬吸着顆粒にコーティングする。

【0018】

本発明のアクティブ顆粒およびプラセボ顆粒は、前述の成分の他に通常の製剤化工程において使用される賦形剤、結合剤、コーティング剤、着色剤、香料等を含んでいてもよい。

【0019】

本発明に係るアクティブ顆粒の特徴は、（1）クロスボビドンを含んだ層、及びそのクロスボビドンを含んだ層に隣接して（2）水酸化ナトリウム及びベンズイミダゾール系化合物またはその薬理学上許容される塩を含んだ層を有していることを特徴とする医薬組成物である。ベンズイミダゾール系化合物の安定化には、前述の特許文献1及び特許文献2にて記載されているように、水酸化ナトリウム単独又は水酸化ナトリウムとクロスボビドンの組み合わせが有効であるということは知られている。しかし、本発明に係る顆粒剤（アクティブ顆粒）、又は用時分散型製剤を調整する際にクロスボビドン、水酸化ナトリウム及びベンズイミダゾール系化合物とを混合してコーティングすると水酸化ナトリウムの潮解性、ベンズイミダゾール系化合物の粘性等のためにきわめてコーティング効率が悪くなる。本発明は、水酸化ナトリウムとクロスボビドンによる安定化効果を有するコーティング顆粒に関するものであり、予想外にも、クロスボビドン層及び水酸化ナトリウムとベンズイミダゾール系化合物とを含んだ層とを分けてコーティングするとクロスボビドンの層に水酸化ナトリウムが吸着され、ベンズイミダゾール系化合物のコーティング効率が良くなることを見出した。

【発明の効果】

【0020】

本発明にかかる医薬組成物を用いた用時分散型製剤は、服用時に水に分散させることによって流動性に富んだ状態になるため、乳幼児、小児であっても容易に服用することができる。また、本発明にかかる医薬組成物を用いたアクティブ顆粒は、良好な溶出特性を有しており、主薬成分の安定性も良好である。

【発明を実施するための最良の形態】

【0021】

以下に、実施例を挙げて本発明を更に詳細に説明するが、本発明がこれらに限定されるわけではない。

(実施例 1)

コーティング機には、ワースター型流動層造粒乾燥機 (MP-01 パウレック社製) を使用した。

(吸着顆粒)

エタノール 3750.3 g に HPC-L 166.7 g を溶解させクロスボビドン 250 g を分散させた分散液を吸気温度 55℃ で、核物質 (ノンパレル 103) 500 g にコーティングした後、棚式乾燥機にて 50℃ で乾燥して表 1 に示す処方の吸着顆粒を得た。尚、本工程で使用したコーティング液中の固形物含量 (コーティング液全組成物重量中の、溶解物・分散物の全重量%) は、約 10% であった。

(主薬吸着顆粒)

前記吸着顆粒 500 g に、エタノール 632.7 g に水酸化ナトリウム 8.3 g 及びベンズイミダゾール化合物 (ラベプラゾールナトリウム) 33.3 g を溶解させた溶液を吸気温度 55℃ でコーティングした。その後、棚式乾燥機にて 50℃ で乾燥して、表 1 に示す処方の主薬吸着顆粒を得た。尚、本工程で使用したコーティング液中の固形物含量は、約 6.2% であった。

(アンダーコート顆粒)

前記主薬吸着顆粒 450 g に、エタノール 3905.4 g にエチルセルロース 77.4 g、HPC-L 132.2 g を溶解し、ステアリン酸マグネシウム 62.0 g を加えて分散させた分散液を吸気温度 55℃ でコーティングした。その後、棚式乾燥機にて 45℃ で乾燥して表 1 に示す処方のアンダーコート顆粒を得た。尚、本工程で使用したコーティング液中の固形物含量は、約 6.5% であった。

(エンテリックコート顆粒)

前記アンダーコート顆粒 400 g に、エタノール 2177.1 g 及び水 543.2 g の混合液に HP-55S 168.4 g とマイバセット 16.8 g を溶解し、タルク、酸化チタンの混合物 24.8 g を分散した分散液を吸気温度 55℃ でコーティングして表 1 に示す処方のエンテリックコート顆粒を得た。尚、本工程で使用したコーティング液中の固形物含量は、約 7.2% であった。

(実施例 2 ~ 6)

実施例 1 と同様の操作により、医薬組成物を製造し、アクティブ顆粒を製造した。製造したアクティブ顆粒の処方表は表 1 のとおりである。

【0022】

【表 1】

		実施例1	実施例2	実施例3	実施例4	実施例5	実施例6
吸着顆粒	ノンパレル103	245.4	223.7	268.3	246.4		
	ノンパレル108					224.7	287.7
	クロスボビドン	50.5	88.8	106.5	88.5	79.7	70.9
	HPC-L	33.7	59.2	71.0	59.0	53.1	47.3
主薬吸着顆粒	ラベプラゾール	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0
	NaOH	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
	HPC-L			5.0		5.0	
アンダーコート顆粒	オイドラギットE						70.3
	エチルセルロース	56.7	60.2	72.2	62.6	113.2	70.3
	HPC-L	96.2	102.8	123.4	107.0	193.2	238.5
	ステアリン酸Mg	44.8	48.2	57.9	50.2	90.7	111.2
エンテリックコート顆粒	HP-55S	221.5	240.0	287.9	252.7	621.5	737.9
	モノグリセライド	22.1	23.9	28.7	25.2	62.2	73.6
	タルク、酸化チタン混合物	32.6	35.3	42.4	37.2	91.5	108.7
	HP-55Sは、ヒドロキシプロピルメチルセルロースを示す。						

【0023】

(プラセボ顆粒)

マンニット、赤色酸化鉄、クロスボビドン、クエン酸および軽質無水ケイ酸を混合・粉碎した後、精製水で造粒、乾燥した後、整粒して、プラセボ顆粒を得た。表 2 にその処方

を示す。

【0024】

【表2】

D-マンニトール 2190

クロスホビトンXL 300

軽質無水ケイ酸 100

クエン酸 10

【0025】

用時分散型製剤

実施例7

実施例1で得たアクティブ顆粒およびプラセボ顆粒を重量比1:3.4にて混合して用時分散型製剤を得た。

【0026】

(実験例)

上記の実施例にて製造したアクティブ顆粒および用時分散型製剤について、溶出試験、安定性試験、物性試験を行った。

(溶出試験)

実施例1および実施例2、3で得られた製剤について、溶出試験を行った。本アクティブ顆粒は腸溶性顆粒であるため、溶出試験液としては、日本薬局方の崩壊試験に規定されたpHが約6.8である第2液を用いてパドル法(毎分100回転)を行った。溶出試験の結果をそれぞれ図1および図2に示す。図1および図2から明らかなように、本発明の医薬組成物を用いたアクティブ顆粒はいずれも良好な溶出性を有している。

【0027】

(安定性試験)

前述の実施例で得られたアクティブ顆粒を所定の条件下で保存した際における主薬成分の分解に基づく不純物量により、各実施例製剤の主薬の安定性についての評価を行った。実施例1で得られたアクティブ顆粒については5℃及び25℃相対湿度60%でそれぞれ3ヶ月保管した後における全不純物量を測定した。実施例2及び3で得られたアクティブ顆粒については、初期の全不純物量について測定した。結果を表3に示す。

【0028】

【表3】

実施例番号	実施例1			実施例2	実施例3
保存条件	initial	5℃	25℃60%RH	initial	initial
保存期間	-	3M	3M	-	-
全不純物量	0.85	0.84	1.09	0.95	0.81

表3より明らかなように、実施例1で得られたアクティブ顆粒は、長期保存後であっても主薬成分の分解はほとんどなく、安定性のよい製剤である。また、実施例2及び3で得られたアクティブ顆粒においても、製造直後の不純物量は非常に少なかった。

【0029】

(物性試験)

実施例7で得られた用時分散型製剤について、粉体状態での物性値(かさ密度、タップ密度、Carr index、流動性)および水に分散させた状態での粘度を測定した。結果を表4に示す。

【0030】

【表4】

かさ密度(g/ml)	0.54
タツ密度(g/ml)	0.67
Carr index	24
流動性	よい
飲用するのに最低必要な水の量	スプーン5杯
粘度(Pa・s)	0.2652

表4から明らかなようにスプーン5杯の水(約20ml)を加えることにより良好な分散性と粘度を得ることができた。本発明に係る製剤は、内径5mmのNGチューブ(鼻腔に挿入して薬剤を投与するチューブ)を用いて乳児に投与できる程度の流動性を有しており、アクティブ顆粒は凝集等することなく、適度に分散していた。また、水に分散した後に顆粒の凝集もなく、良好な用時分散型製剤であった。

【図面の簡単な説明】

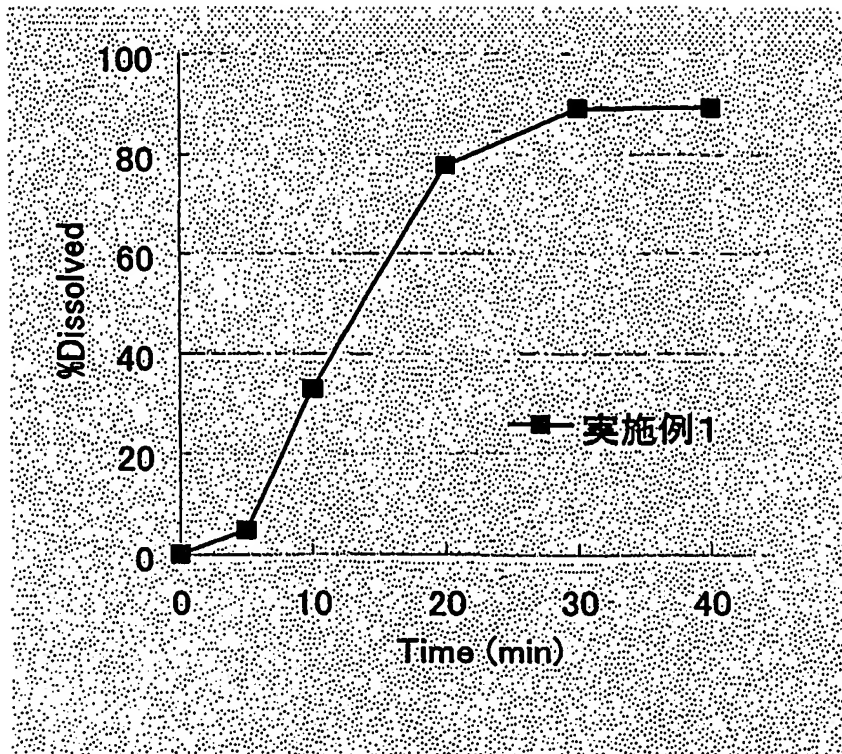
【0031】

【図1】実施例1のアクティブ顆粒の溶出プロファイルを示すグラフである。

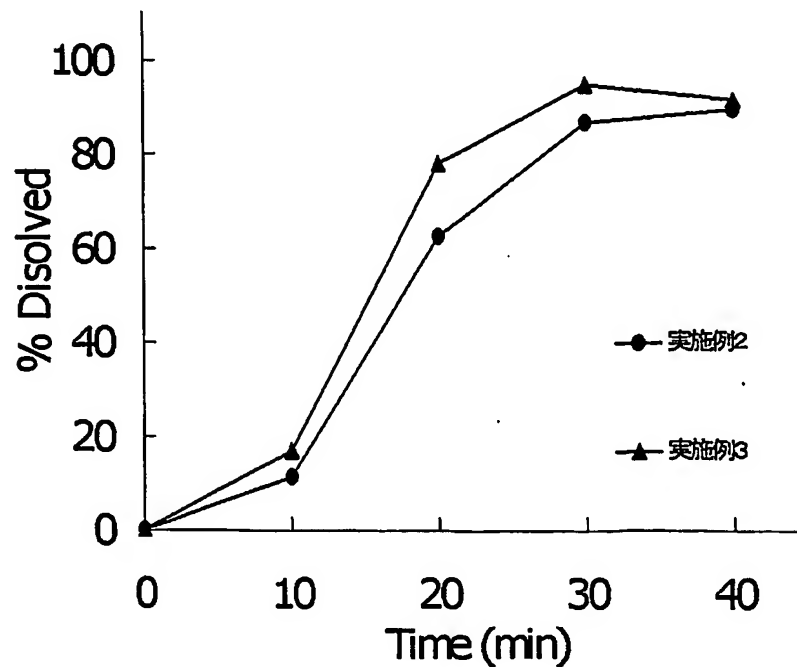
【図2】実施例2及び実施例3のアクティブ顆粒の溶出プロファイルを示すグラフである。

【書類名】 図面

【図 1】



【図 2】



【書類名】要約書**【要約】**

【課題】 プロトンポンプインヒビターとして有用なベンズイミダゾール系化合物を含有する医薬組成物及び同医薬組成物を含んだ服用し易い形態の顆粒剤又は用時分散型製剤を提供する。

【解決手段】 (1) クロスポビドンを含んだ層、及びそのクロスポビドンを含んだ層に隣接して(2) 水酸化ナトリウム及びベンズイミダゾール系化合物またはその薬理学上許容される塩を含んだ層を有している医薬組成物、(1) クロスポビドンを含んだ層、及びそのクロスポビドンを含んだ層に隣接して(2) 水酸化ナトリウムを含んだ層を、更にその水酸化ナトリウムを含んだ層に隣接して(3) ベンズイミダゾール系化合物またはその薬理学上許容される塩を含んだ層を有している医薬化合物。

【選択図】 なし

特願 2 0 0 3 - 2 8 6 2 2 9

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[0 0 0 0 0 0 2 1 7]

1. 変更年月日

1 9 9 0 年 8 月 2 9 日

[変更理由]

新規登録

住 所

東京都文京区小石川 4 丁目 6 番 1 0 号

氏 名

エーザイ株式会社